

# Kemoprofilaksa infekcijskog endokarditisa

## *Infective Endocarditis Chemoprophylaxis*

**BRUNO BARŠIĆ<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>Medicinski fakultet Zagreb

<sup>2</sup>Klinika za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“

**SAŽETAK** Profilaksa infekcijskog endokarditisa i dalje je predmet rasprava. U posljednjih nekoliko godina promijenjen je pristup kemoprofilaksi bakterijskog endokarditisa sužavanjem indikacija zbog nedostatka dokaza. Učestalost anafilaksije na antimikrobnu farmakoterapiju, prema nekim procjenama, nadmašuje onu nastanka infekcijskog endokarditisa. S obzirom na potencijalno teške posljedice, profilaksa infekcijskog endokarditisa ipak ostaje relativno sigurna, dostupna i jeftina terapijska opcija o kojoj konačnu odluku valja donijeti na temelju individualne procjene svakoga pojedinačnog bolesnika.

**KLJUČNE RIJEČI:** infekcijski endokarditis, kemoprofilaksa, srčane greške, bakteriemija

**SUMMARY** The prophylaxis of infectious endocarditis is still a matter of debate. The approach to chemoprophylaxis of bacterial endocarditis has changed in recent years and the indications have been reduced because of the lack of scientific evidence. According to some estimates the incidence of anaphylaxis to antimicrobial pharmacotherapy exceeds that occurrence of infective endocarditis. Given the potentially serious consequences, prophylaxis of infectious endocarditis remains relatively safe, available and inexpensive therapeutic option. The final decision should be made based on individual assessment of each individual patient.

**KEY WORDS:** infective endocarditis, chemoprophylaxis, valvular heart disease, bacteremia

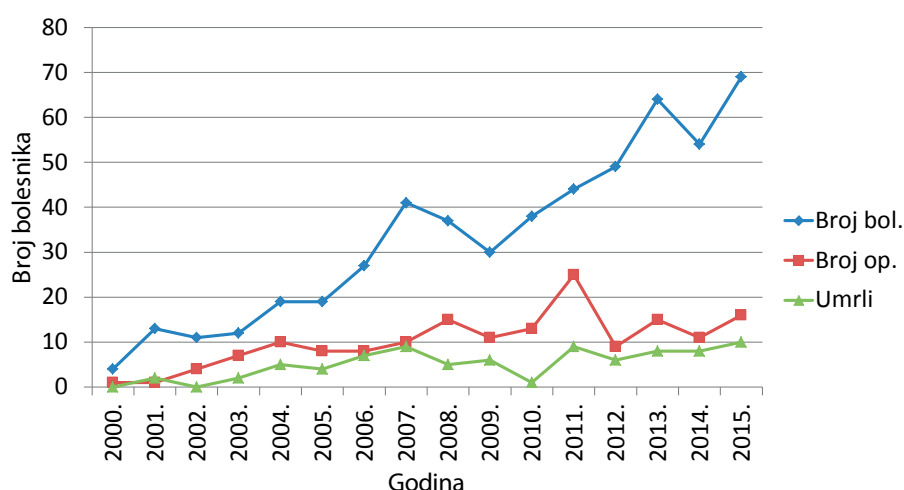


### Uvod

U posljednjih nekoliko godina znatno je promijenjen pristup provođenju kemoprofilakse infekcijskog endokarditisa (IE). Osnovna značajka promjena jest redukcija indikacija za započinjanje kemoprofilakse zbog manjka dokaza o djelotvornosti ovakvog pristupa. Ovo je interesantna promjena jer raste broj bolesnika oboljelih od IE-a, i u svijetu i

u našoj zemlji (slika 1.). Zbog toga je interesantno ponovo razmotriti današnje preporuke o kemoprofilaksi IE-a. Problem je što je teško provesti kliničke studije djelotvornosti kemoprofilakse zbog niske učestalosti IE-a unatoč mnogim zahvatima koji se svakodnevno izvode te čestoći spontanijih bakteriemija vezanih uz dnevne, rutinske postupke koje mogu otežavati analizu rezultata dobivenih kontroliranim ispitivanjima.

**SLIKA 1.** Broj bolesnika oboljelih od infekcijskog endokarditisa liječenih u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u razdoblju od 2000. do 2015. godine



Broj op. – broj podvrgnutih kardiokirurškom zahvatu u akutnoj fazi bolesti.

Broj bol. – broj bolesnika s infekcijskim endokarditisom u Zagrebu.

Prilikom odluke o provođenju kemoprofilakse potrebno je razmotriti dvije komponente koje pogoduju nastanku IE-a. Nazočnost rizičnih čimbenika za nastanak IE-a kod bolesnika (npr. srčane greške) i rizik od bakteriemije tijekom postupka prije kojeg bi trebalo započeti provođenje kemoprofilakse. Novije smjernice znatno su reducirale srčane greške kod kojih je potrebno provođenje kemoprofilakse (1 – 4). To se posebno odnosi na britanske preporuke NICE, koje su nedavno ponovo revidirane (2015.) ([www.nice.org.uk/guidance/cg64](http://www.nice.org.uk/guidance/cg64)). Sažetak navedenih preporuka prikazan je na tablici 1.

**TABLICA 1.** Pregled međunarodnih smjernica o antibiotskoj profilaksi IE-a

Rizični čimbenik	Francuske preporuke 2002.	AHA 2007.	ESC 2015.	UK NICE 2008.
Stomatološki zahvati koji uključuju manipulaciju gingive u visokorizičnih bolesnika	Da	Da	Da	Ne
Umjetne valvule	Da	Da	Da	Ne
Prethodni IE	Da	Da	Da	Ne
Prirođena bolest srca	Da	Da	Da	Ne
Transplantacija srca s bolešću zalistaka	Nije određeno	Da	Ne	Ne
Umjereni rizik	Prema izboru	Ne	Ne	Ne

AHA – American Heart Association; ESC – European Society of Cardiology; IE – infekcijski endokarditis; NICE – National Institute for Health and Care Excellence

Preporuke NICE identificiraju bolesnike s povišenim rizikom od nastanka IE-a. To su bolesnici sa:

- stečenim srčanim greškama praćenim stenozom ili regurgitacijom
- hipertrofičnom kardiomiopatijom
- prije preboljelim IE-om
- strukturnim srčanim greškama, uključujući kirurški potpuno ili djelomično korigirane, ali ne i atrijalnim septalnim defektom, potpuno korigiranim ventrikularnim septalnim defektom ili s ductusom arteriosusom, ili endoteliziranim uređajem za zatvaranje defekta
- umjetnim valvulama.

Rizični zahvati kod kojih je primjenjivana kemoprofilaksa jesu:

- stomatološki zahvati
- invazivni zahvati na:
  - o gastrointestinalnom sustavu
  - o urološkim, ginekološkim i opstetričkim bolesnicima
  - o dišnom sustavu.

Antimikrobna profilaksa više se **rutinski ne preporučuje**. U ovim je preporukama nova riječ „rutinski“, što ipak dopušta kliničku prosudbu rizika i potrebe za eventualnim provođenjem kemoprofilakse.

Naravno da je ovakvo rigidno stajalište izazvalo pravu navalu komentara, ali i ispitivanja koja su evaluirala učinak preporuka na potrošnju antibiotika te pojavnost IE-a. Epidemiološka studija koja je dovela do revizije smjernica NICE pokazala je trend porasta učestalosti IE-a nakon njihove implementacije (5). Pad propisivanja amoksicilina ili klindamicina nakon implementacije smjernica iznosio je 89%. Nasuprot tomu, nakon 2008. godine došlo je do mjesečnog porasta učestalosti IE-a od 0,11 bolesnika na 10 milijuna, što je bilo značajno više od očekivanoga. To nije bilo dovoljno da se smjernice NICE znatno revidiraju, već su one samo ublažene onom riječju „rutinski“. Stajalište je tumačeno time što niz drugih studija nije pokazao ovisnost porasta o učestalosti IE-a (6 – 11), posebno ne onih uzrokovanih bakterijama usne šupljine (11) u odnosu prema redukciji propisivanja profilakse te da drugi čimbenici pridonose učestalosti IE-a. Novije su studije također kontroverzne. Talijanska studija analizirala je 677 bolesnika s IE-om, od kojih je 341 imao predisponirajuću srčanu bolest povezanu s povišenim rizikom od nastanka IE-a (12). Učestalost stomatoloških zahvata bila je minimalna, kao i broj bolesnika kod kojih je antimikrobna profilaksa mogla biti korisna. Ti podaci opravdavaju nepropisivanje antibiotika kod stomatoloških zahvata. Nasuprot tomu, nizozemska studija pokazala je porast učestalosti infekcija viridans streptokokima, ali metodološki ima slične mane kao i prethodne studije (13).

Uzimajući u obzir higijenu usne šupljine u našoj zemlji, demografski nepovoljnu situaciju s porastom broja starijih osoba, mislim da se trebamo prikloniti manje rigidnim stajalištima o prevenciji IE-a, iznesenim u europskim i američkim smjernicama. Kod **zahvata u usnoj šupljini** preporučuje se 30 do 60 minuta prije procedure primjena 2 g amoksicilina (djeca 50 mg/kg). Kod osoba alergičnih na penicilin preporučuje se klindamicin 600 mg (djeca 20 mg/kg). Amoksicilin se može zamijeniti cefaleksinom 2 g (djeca 50 mg/kg). Ako je oralna primjena nemoguća, može se primijeniti 1 g cefazolina ili ceftriaksona intramuskularno ili intravenski.

Isti antibiotici mogu se primijeniti i kod **urogenitalnih zahvata**, ali mnogo je važnije liječiti već postojeću infekciju. Kod zahvata na **gastrointestinalnom traktu** rutinska se profilaksa ne preporučuje.

Inicijalno izneseni podaci iz hrvatske prakse upućuju na porast kliničkih slučajeva IE-a nakon implementacije novih smjernica koje su nesklone liberalnom propisivanju profilaktičke antimikrobne terapije. Uzimajući u obzir preporuke europskih stručnih društava, navedeno upućuje na potrebu individualnog promišljanja terapijskog pristupa u svakoga pojedinačnog bolesnika. Treba imati na umu da, prema nekim stajalištima, rizik od anafilakse nadmašuje rizik od nastanka IE-a.

## LITERATURA

1. Danchin N, Duval X, Leport C. Prophylaxis of infective endocarditis: French recommendations 2002. *Heart* 2005;91:715–8. doi: 10.1136/hrt.2003.033183.
2. Wilson W, Taubert KA, Gewitz M i sur. Prevention of infective endocarditis: guidelines from the American Heart Association: a guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation* 2007;116:1736–54.
3. Habib G, Hoen B, Tornos P i sur. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): the Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and the International Society of Chemotherapy (ISC) for Infection and Cancer. *Eur Heart J* 2009;30:2369–413. doi: 10.1093/eurheartj/ehp285.
4. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ i sur. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J* 2015;36:3075–128. doi: 10.1093/eurheartj/ehv319.
5. Dayer MJ, Jones S, Prendergast B i sur. Incidence of infective endocarditis in England, 2000–13: a secular trend, interrupted time-series analysis. *Lancet* 2015;385:1219–28. doi: 10.1016/S0140-6736(14)62007-9.
6. Thornhill MH, Dayer MJ, Forde JM i sur. Impact of the NICE guideline recommending cessation of antibiotic prophylaxis for prevention of infective endocarditis: before and after study. *BMJ* 2011;342:d2392. doi: 10.1136/bmj.d2392.
7. Duval X, Delahaye F, Alla F i sur. Temporal trends in infective endocarditis in the context of prophylaxis guideline modifications: three successive population-based surveys. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1968–76. doi: 10.1016/j.jacc.2012.02.029.
8. Bikdeli B, Wang Y, Kim N i sur. Trends in hospitalization rates and outcomes of endocarditis among Medicare beneficiaries. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:2217–26. doi: 10.1016/j.jacc.2013.07.071.
9. Pasquali SK, He X, Mohamad Z i sur. Trends in endocarditis hospitalizations at US children's hospitals: impact of the 2007 American Heart Association Antibiotic Prophylaxis Guidelines. *Am Heart J* 2012;163:894–9. doi: 10.1016/j.ahj.2012.03.002.
10. DeSimone DC, Tleyjeh IM, Correa de Sa DD i sur. Temporal trends in infective endocarditis epidemiology from 2007 to 2013 in Olmsted County, MN. *Am Heart J* 2015;170:830–6. doi: 10.1016/j.ahj.2015.07.007.
11. DeSimone DC, Wilson WR, Baddour LM. Trends in Infective Endocarditis Incidence, Microbiology, and Valve Replacement in the United States From 2000 to 2011: The Devil Is in the Details. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:1201–2. doi: 10.1016/j.jacc.2015.05.079.
12. Chirillo F, Faggiano P, Cecconi M i sur. Predisposing cardiac conditions, interventional procedures, and antibiotic prophylaxis among patients with infective endocarditis. *Am Heart J* 2016;179:42–50. doi: 10.1016/j.ahj.2016.03.028.
13. van den Brink FS, Swaans MJ, Hoogendijk MG i sur. Increased incidence of infective endocarditis after the 2009 European Society of Cardiology guideline update: a nationwide study in the Netherlands. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2016; qcw039 doi:10.1093/ehjqcco/qcw039.



### ADRESA ZA DOPISIVANJE:

Prof. dr. sc. Bruno Baršić, dr. med.,  
specijalist infektolog  
Klinika za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“,  
Mirogojska 8, 10000 Zagreb  
e-mail: bruno.barsic@bfm.hr

### PRIMLJENO/RECEIVED:

10. 10. 2016. / October 10, 2016

### PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

12. 10. 2016. / October 12, 2016

